

EDITORIAL

PREVENCIÓN SECUNDARIA EN LA ENFERMEDAD CORONARIA EN 2012: ANÁLISIS DE ALGUNOS ASPECTOS MÁS ALLÁ DE LA PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS

SECONDARY PREVENTION IN CORONARY ARTERY DISEASE IN 2012: ANALYSIS OF SOME ISSUES BEYOND DRUG PRESCRIPTION

Dr. Eduardo F. Mele

Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Fellow American College of Cardiology. Fellow European Society of Cardiology.* Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina.

Palabras clave: Enfermedad de la arteria coronaria, prevención & control, factores de riesgo, aterosclerosis

Key words: Coronary artery disease, prevention & control, risk factors, atherosclerosis

Full English text of this article is also available

Entendemos por normas de prevención secundaria en enfermedad coronaria, a aquellas medidas terapéuticas, farmacológicas o no, que se implementan en los pacientes que ya han sufrido un síndrome coronario, con el objetivo de disminuir la incidencia de muerte y nuevos sucesos en su seguimiento.

Las principales sociedades científicas del mundo han publicado consensos y guías de prevención secundaria. Podemos mencionar las del Colegio Estadounidense de Cardiología, la Asociación Estadounidense del Corazón (ACC/AHA, por sus siglas en inglés), la Sociedad Europea de Cardiología (ACC/AHA, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Argentina de Cardiología, entre otras¹⁻³.

En la tabla 1 se mencionan las principales indicaciones que son compartidas por casi todas ellas, con

su clase de consenso y nivel de evidencia que la soporta.

Dentro de las medidas de prevención secundaria, algunas corresponden al estilo de vida, otras a objetivos terapéuticos y otras, consisten en la administración de fármacos, que han demostrado prolongar la sobrevida en diferentes ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados de grandes dimensiones.

Más allá de lo demostrado y ampliamente conocido sobre el efecto beneficioso del uso de estos fármacos, interesa más hacer hincapié en otros aspectos que también son fundamentales en cuanto al pronóstico del paciente en prevención secundaria.

La cesación tabáquica por ejemplo, es la intervención más potente en la reducción de la muerte total. Se conoce que dejar de fumar es más efectivo que cualquier otra intervención para prevenir el primer síndrome coronario, los posteriores y la muerte luego de la cirugía de revascularización u otro tratamiento cruento³. Por lo tanto, están ampliamente justificadas las estrategias de cesación tabáquica aplicadas a los pacientes, luego de un síndrome coronario, medidas que pueden

✉ Eduardo F. Mele
Sanatorio Güemes
Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: efmele@gmail.com

Tabla 1. Principales medidas de prevención secundaria recomendadas por los consensos vigentes (Clase y nivel de evidencia).

- Cesación tabáquica (IB)
- Control de TA < 140/90 ó 130/80 mmHg si diabetes o IRC (IA)
- Actividad física: 30 minutos, 7 días/semana (mínimo 5) (IB)
- Peso corporal: IMC 18,5 a 24,9 kg/m² (IB)
- Colesterol LDL < 100 mg/dl (IA). Razonable < 70mg/dl (IIa A). Estatinas y otras.
- Diabetes: HbA1c < 7% (IA)
- Antiplaquetarios: AAS 75 a 162 mg/día (IA). Clopidogrel si *stent* o post SCA(IIb)
- IECA: En todos los pacientes con FE < 0,40; HTA, diabetes, IRC. (IA). Opcional en otros (IB)
- Betabloqueantes: Indefinidamente (IA)
- Vacunación antiinfluenza (IB)

TA: tensión arterial. IRC: insuficiencia renal crónica. IMC: índice de masa corporal. AAS: aspirina. IECA: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina.

empezar a implementarse dentro de la unidad coronaria durante la internación.

Dentro de lo que significa el control de los factores de riesgo, vale la pena detenerse en dos condiciones en las que hay algunas particularidades referidas al control de los pacientes coronarios. Ellas son la diabetes y la hipertensión arterial.

¿CÓMO TRATAR LA DIABETES?

Con respecto a la diabetes se sabe que es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes. Es un hecho conocido que el pronóstico del paciente no diabético con coronariopatía es similar al del diabético no coronario, y que a su vez, la diabetes es un factor pronóstico negativo en el paciente coronario crónico, como se ha demostrado en varios estudios poblacionales.

Se ha recomendado tradicionalmente un nivel de control estricto con una hemoglobina glicosilada menor al 6,5 ó 7 %; sin embargo, algunos estudios recientes como ACCORD, VADT y ADVANCE⁴⁻⁶ han aclarado algunos aspectos. Ellos fueron diseñados para demostrar si el tratamiento intensivo de la glucemia con objetivos de HbA1c < 6,5 % en pacientes de alto riesgo, se traduciría en reducción de las complicaciones macro y microvasculares.

El ACCORD⁴ incluyó 10.251 pacientes con antecedentes de diabetes, enfermedad cardiovascular isquémica, y edades entre 40 y 79 años. En este trabajo se compararon los resultados de una estrategia de control de glucemia con objetivos de HbA1c < 6 % *versus* la estrategia convencional con HbA1c entre 7 y 7,9 %. Esta investigación debió suspenderse por un aumento

de la mortalidad en la rama agresiva (referido al tratamiento cruento utilizado) y no se encontraron diferencias entre las dos estrategias en la incidencia de enfermedades vasculares.

El estudio VADT⁵, realizado en 1.791 pacientes, presentó resultados similares al ACCORD, si bien hubo un aumento de la mortalidad en la rama agresiva, esta no fue significativa. En el análisis de poblaciones de este estudio, se observó un beneficio significativo en pacientes con diabetes de menos de 12 años de evolución.

El estudio ADVANCE⁶ que incluyó a 11.140 pacientes, tampoco mostró beneficios en establecer una HbA1c < 6,5 % para la prevención de complicaciones macrovasculares; sin embargo, hubo reducción de nefropatía y retinopatía, sin encontrarse una mayor mortalidad por hipoglucemia en la rama agresiva. La población de este estudio tenía una historia de diabetes de menor duración (8 años).

El metaanálisis de Ray y colaboradores⁷, que incluyó al VADT, ACCORD, ADVANCE, PROACTIV y UKPDS, demostró que una estrategia agresiva sobre la glucemia reduce en un 17 % los infartos no fatales y en un 15 % los sucesos de enfermedad coronaria, sin modificar la probabilidad de accidentes cerebrovasculares y la muerte.

No obstante, a diferencia de lo observado en la población sin alteraciones vasculares previas, no todos los pacientes pueden necesitar de una estrategia agresiva. La hipoglucemia grave, complicación más frecuente en pacientes de edad avanzada, con trastornos vasculares previos, e historia de diabetes mal controlada y de larga duración (9 a 10 años), fue un predictor

de mortalidad.

En resumen, para la población diabética con historia de enfermedad vascular, la estrategia agresiva podría ser beneficiosa y razonable solo en la población joven, con diabetes de corta duración y evidencia de su buen control. En los pacientes añosos, con diabetes de larga duración (> 10 años) y evidencia de mal control glucémico, serían convenientes objetivos menos pretensivos.

¿QUÉ TENSIÓN ARTERIAL DEBE TENER UN PACIENTE CORONARIO CRÓNICO?

Con respecto al control de la hipertensión arterial permanece el debate sobre cuál es el nivel de tensión arterial con el que debe mantenerse un paciente con coronariopatía. Las guías tradicionales recomiendan menos de 140/90 ó 130/80 mmHg en el caso de los que presentan diabetes o insuficiencia renal, con el concepto de "cuanto menos, mejor". Sin embargo, en los últimos años varios estudios han puesto en duda este último concepto. Boutelle⁸ en un metaanálisis de más de 40.000 pacientes describe que, un descenso de la tensión arterial más allá de ciertos límites incrementa la mortalidad. Messerli⁹ en 2006, confirma estos hallazgos, y en el estudio INVEST⁹ con más de 22.000 pacientes, se demostró que la mortalidad de los que padecen enfermedad coronaria tiene una curva en J con respecto a los niveles de tensión arterial; es decir, que la hipertensión aumenta el riesgo, pero el descenso de la presión por debajo de ciertos valores, también lo incrementa.

El estudio ACCORD BP¹⁰ en diabéticos no demostró un beneficio adicional al reducir la presión arterial sistólica a 120 mmHg sobre mantenerla en 140 mmHg. Cooper¹¹ en un grupo de pacientes coronarios, encontró que el nivel de tensión arterial entre 130 y 140 mmHg era el que se correlacionaba con la mortalidad inmediata y alejada, más baja. La mortalidad aumentó significativamente más allá de 140 mmHg, pero también tuvo un ligero incremento por debajo de 130. El grupo INVEST encontró que esta premisa es válida también para los pacientes con coronariopatía después de una cirugía de revascularización miocárdica, con arteriopatía periférica y añosos¹²⁻¹⁴.

Un análisis retrospectivo del estudio TNT, que fue un ensayo de intervención con estatinas en pacientes, luego de un síndrome coronario agudo, seguidos durante 5 años, encontró que el nivel de tensión arterial con mejor pronóstico era de 146,3/81,4 mmHg y que por debajo de 120/70 se incrementa el riesgo, excepto para los accidentes cerebrovasculares¹⁵.

Se han descrito varias causas posibles para explicar

car la curva J. En primer lugar, la hipotensión diastólica puede comprometer el flujo sanguíneo coronario y causar isquemia miocárdica. Además, una baja presión diastólica puede acompañar a un incremento de la presión del pulso, que es un índice de rigidez arterial y un marcador de enfermedad vascular avanzada. Tanto la presión diastólica como la presión del pulso tuvieron valores predictivos en el estudio INVEST. La presión sistólica tuvo una asociación más débil. La hipotensión persistente puede deberse a una cardiopatía más grave; de igual manera, una baja presión arterial puede estar relacionada con comorbilidades clínicas subyacentes que incrementan la morbilidad y mortalidad.

En el Consenso de Prevención de la Sociedad Argentina de Cardiología se recomienda mantener la tensión arterial por debajo de 140/90 en pacientes hipertensos con enfermedad coronaria³.

ASPECTOS PSICOSOCIALES

Los pacientes coronarios tienen características en su personalidad conocidas desde hace mucho tiempo. Un síndrome coronario agudo es capaz de generar consecuencias sobre el estado psicológico de los pacientes que deben ser consideradas en su rehabilitación. Por otra parte, se deben tener en cuenta los aspectos psicosociales que rodean al paciente. Las reacciones psicológicas que se pueden producir luego de un síndrome coronario son diversas. La más frecuente es la depresión, que ocurre en 20 a 45 % de los casos y constituye un factor pronóstico independiente. Se puede acompañar de ansiedad, hostilidad, aislamiento, disfunción sexual, fatiga, disminución de la calidad de vida, conflictos familiares y laborales, y abandono de tratamientos¹⁶. Por lo tanto, es tarea del equipo de salud brindar contención y sostén, en este sentido, a los pacientes que presentan un síndrome coronario agudo.

Diferentes publicaciones han reconocido la influencia de diversas situaciones sociales colectivas traumáticas sobre la mortalidad cardiovascular¹⁷⁻²¹, como: las guerras, los ataques terroristas, los desastres naturales, las crisis económicas, entre otras.

En nuestro país se ha investigado este fenómeno con relación a las dos últimas grandes crisis económicas que afectaron a nuestra sociedad, en 1995 y 2001, de ahí que se correlacione la evolución de la mortalidad cardiovascular con la del producto bruto interno (PBI) desde 1995 a 2005²². En el período analizado, se observó una declinación constante de la tasa de mortalidad cardiovascular. Durante las 2 crisis mencionadas, que se acompañaron de una caída en el PBI, esa tasa de disminución fue menor o inclusive se

registró un ascenso que quebró la tendencia global. Los resultados de este análisis darían sustento a la hipótesis de que las crisis económico-financieras, expresadas a través de indicadores como el PBI, podrían tener un impacto en la mortalidad cardiovascular. La estrecha relación temporal observada, entre el incremento de la mortalidad cardiovascular y el descenso del PBI, sugiere considerar a dichas crisis como un nuevo factor de riesgo psicosocial.

ACTIVIDAD FÍSICA

Otro aspecto a promover en el paciente en prevención secundaria es el ejercicio físico, pues son bien conocidos sus efectos beneficiosos. Básicamente son: la mejoría de la capacidad funcional, del perfil lipídico (aumento de las lipoproteínas de alta densidad, y disminución de triglicéridos), de la presión arterial y un mejor control glucémico en los diabéticos. Por otra parte, se le adjudica un efecto de reducción en la inflamación, una mejoría en el acondicionamiento isquémico, en la función endotelial y la fibrinólisis. Además, la práctica de actividad física ayuda psicológicamente a los pacientes¹⁶. Pese a lo ante dicho, se discutió durante mucho tiempo si la rehabilitación cardiovascular mejoraba o no el pronóstico de los pacientes. El metaanálisis de Taylor²³ evidenció que dicho beneficio existe. Se encontró una disminución de colesterol de 14,3 mg/dl, de triglicéridos de 20,4 mg/dl, de la tensión arterial de 3,4 mmHg y una reducción de la mortalidad con un coeficiente de probabilidades (OR, por sus siglas en inglés) de 0,8.

El enfoque ideal del paciente en prevención secundaria es integral, y se han implementado diferentes planes que incluyen o no al ejercicio; de igual manera, se ha encontrado también en metaanálisis que pueden provocar una leve disminución de sucesos patológicos a largo plazo. Estos planes forzosamente deben incluir una adecuada categorización del paciente, su asesoramiento nutricional y el control del peso corporal; la vigilancia de la presión arterial y los lípidos; el tratamiento de la diabetes, de acuerdo a las normas y, por supuesto, la cesación tabáquica; en caso de que el paciente mantenga este hábito, se debe iniciar un plan de actividad física y en los casos necesarios, la contención psicosocial^{24,25}.

Dada la elevada prevalencia de la enfermedad coronaria son una minoría los pacientes que pueden ser incluidos en planes organizados de prevención secundaria, pero la consulta médica puede y debe ser el ámbito donde el profesional dé a su paciente las pautas a seguir. El limitado tiempo que se otorga a la consulta en la mayor parte de los sistemas de salud,

es muchas veces un obstáculo para llevar adelante esta tarea, que sin duda, además de beneficiar al paciente, es costo-beneficiosa para el sistema ya que se pueden prevenir internaciones hospitalarias y tratamientos de alto costo.

ADHERENCIA A LOS TRATAMIENTOS

Uno de los desafíos más importantes en la prevención secundaria es conseguir la adherencia de los pacientes a los tratamientos indicados. La falta de adherencia obedece a causas múltiples y ha sido objeto de análisis^{26,27}. Es un hecho conocido, por ejemplo, el escaso número de pacientes hipertensos que realmente tienen su tensión arterial por debajo de los valores máximos establecidos.

Los registros EUROASPIRE de la Sociedad Europea de Cardiología revelan datos interesantes. El registro EUROASPIRE III²⁸, por ejemplo, realizado entre 2006 y 2007 en una población de 8.966 pacientes con síndromes coronarios previos, mostró que la tasa de tabaquismo era superior al 10 %; la de sobrepeso y obesidad mayor al 30 %, cercana al 50 % si tomamos la obesidad central; la de hipertensión mayor al 50 % y la de hipercolesterolemia cercana a esa cifra. Cuando se comparó este registro con los EUROASPIRE I y II²⁹, realizados entre 1995 y 1996 el I, y entre 1999 y 2000 el II, se encontró que solamente la hipercolesterolemia había descendido progresivamente, mientras que la hipertensión y el tabaquismo se mantenían estables, y se notó un incremento en la prevalencia de diabetes y obesidad en el último revelamiento. Con respecto a los fármacos, el 80 % de los pacientes recibía efectivamente antiplaquetarios y alrededor del 70 %, estatinas y betabloqueantes. Se atribuyó el descenso en los niveles de colesterol a la difusión del uso de estatinas a lo largo de los períodos analizados, pero resulta evidente que no hubo un cambio de hábitos entre los pacientes en prevención secundaria a lo largo de más de 10 años, sino que por el contrario, los desórdenes atribuibles al tipo de alimentación crecieron.

Otros estudios de la vida real revelan resultados aún más desalentadores. Por ejemplo, Ho *et al.*³⁰ encontraron en una población de pacientes postinfarto que el 34 % de aquellos a los que se les prescribieron estatinas, betabloqueantes y aspirina, interrumpieron al menos una medicación, y el 12 % las tres, luego de un mes del egreso hospitalario; mientras que a los 12 meses sólo la mitad de ellos seguía recibiendo las 3 medicaciones. Este hallazgo tuvo su correlación clínica: cada fármaco suspendido implicó un aumento en el riesgo de muerte entre 1,82 y 2,86; lo que se pudo quintuplicar en el caso del abandono completo del tra-

tamiento.

La falta de adherencia a los tratamientos responde a varias causas. Muchas de ellas tienen que ver con el escaso conocimiento, por parte del paciente, de los reales beneficios que aportan en la evolución clínica los cambios en los hábitos y el cumplimiento de la medicación. La consulta médica, a través de una adecuada relación médico-paciente, es el momento más importante para ese fin, ya sea durante la internación por su enfermedad o en el seguimiento ambulatorio. También son muy útiles las campañas públicas de divulgación, que resultan particularmente importantes en la prevención primaria.

El nivel social, educativo, cultural y económico de los pacientes es determinante en la adherencia. Niu y colaboradores³¹, en China, describieron cómo el consumo de aspirina, betabloqueantes, estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y clopidogrel, tienen una diferente correlación con el nivel socioeconómico de los pacientes. En el caso de los betabloqueantes, IECA y aspirina, la diferencia entre el estrato social más bajo y más alto, si bien existió, fue más reducida que en el caso de los medicamentos más caros, como el clopidogrel y las estatinas. En el nivel socioeconómico más alto, el uso de estatinas duplicó al nivel más bajo, mientras que el uso de clopidogrel fue 6 veces mayor.

La accesibilidad del paciente al medicamento es determinante. Estudios poblacionales han demostrado que los pacientes que tienen restricciones o cupos para la provisión de medicamentos tienen menor adherencia a los tratamientos para la hipertensión, la hiperlipidemia y la diabetes. Además, en los sistemas con límites en la provisión de medicamentos los pacientes tienen peor control de sus variables (por ejemplo, lipoproteínas de baja densidad e hipertensión arterial), tienen más visitas a Emergencias y más internaciones no programadas. En algunos casos, cambios en la cobertura o aumentos del copago se asociaron con hasta el doble de incidencia de abandono de las estatinas³².

Se ha postulado que la adherencia a los tratamientos conlleva a un mayor gasto en medicaciones, pero un menor gasto médico en la evolución; una evaluación reciente constató que la alta adherencia a las estatinas se asoció con mayores gastos de farmacia y menos costos médicos, pero después de varios años de seguimiento el costo final al sistema fue el mismo, con adherencia o sin ella. De todas maneras la adherencia es costo-beneficiosa o neutral para los sistemas de salud²⁶.

El estudio de epidemiología prospectiva urbana y rural (PURE, por sus siglas en inglés)³³, publicado re-

cientemente, enroló entre los años 2003 y 2007 a 153.996 adultos de entre 35 y 70 años de edad, pertenecientes a 608 comunidades de países de nivel de desarrollo alto, medio-alto, medio-bajo y bajo. De ellos, el 4,9 % refirió haber padecido un síndrome coronario o un accidente cerebrovascular previo. Se analizó en esta población en prevención secundaria, la adherencia a los tratamientos recomendados por las guías y consensos. Los resultados son preocupantes y muestran cuán lejos estamos de cumplir con las recomendaciones. Globalmente, sólo el 25,3 % de los pacientes tomaba antiplaquetarios, el 17,4 % betabloqueantes, el 19,5 % IECA o antagonistas del receptor de angiotensina, y el 14,6 % tomaba estatinas. Se observaron enormes diferencias entre los países, según su grado de desarrollo y nivel socioeconómico. Los porcentajes respectivos para cada tipo de fármaco fueron en los países de más alto estatus económico, de 62 %; 40 %; 49,8 % y 66,5 %, mientras que para los de más bajo nivel fue de 8,8 %; 9,7 %; 5,2 % y 3,3 %, respectivamente. El porcentaje de pacientes que no recibía ninguna de las medicaciones basadas en la evidencia era de 11,2 % en los países de más alto nivel; 45,1 % en los de nivel medio-alto; 69,3 % en los de nivel medio-bajo y 80,2 % en los de más bajo nivel socioeconómico. A su vez, las poblaciones urbanas mostraban más adherencia que las rurales y también, se observó correlación con el nivel educativo, edad y otras variables.

Como se observa, la diferencia de los países de alto nivel con respecto a los demás es muy importante y la variable de más alta correlación con la adherencia a los tratamientos, fue el nivel socioeconómico poblacional. Pese a ello, el análisis del nivel de adherencia de las poblaciones de más alto poder adquisitivo dista de ser el ideal, lo que evidencia la influencia de otras razones, principalmente educativas, de falta de campañas gubernamentales, entre otros factores.

CONCLUSIONES

En síntesis, podríamos concluir que las normas de prevención secundaria existen, están consensuadas y basadas en la evidencia; sin embargo, la adherencia a las recomendaciones y tratamientos no es satisfactoria. Está influida por factores médicos, culturales, psicológicos, sociales y económicos. Estos aspectos deberían considerarse en los planes de prevención secundaria y rehabilitación.

Además, se ha demostrado la relación inversa entre la adherencia y las complicaciones en la evolución después de un síndrome coronario, cuanto mejor adherencia, mejor evolución.

Un aumento de la adherencia a los tratamientos requiere un esfuerzo conjunto de médicos y autoridades de Salud Pública para la difusión de las normas y la concientización de la población. En ese sentido, las Sociedades Científicas tienen un papel preponderante en la confección y divulgación de estas recomendaciones ante médicos, estado y comunidad en general.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Smith S, Benjamin E, Bonow R, Braun L, Creager M, Barry F, Franklin A, *et al.* AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. *JACC.* 2011;58(23):2432-46.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R. European Guidelines on Cardiovascular Diseases in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(Suppl2):S1-S113.
- Consenso de Prevención de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol.* 2012 (En prensa).
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, *et al.* Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-39.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
- Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, *et al.* Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;373(9677):1765-72.
- Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP; INDANA Project Steering Committee. Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention. J-Shaped Relationship between Blood Pressure and Mortality in Hypertensive Patients: New Insights from a Meta-Analysis of Individual-Patient Data. *Ann Intern Med.* 2002;136(6):438-48.
- Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, *et al.* Dogma Disputed: Can Aggressively Lowering Blood Pressure in Hypertensive Patients with Coronary Artery Disease Be Dangerous? *Ann Intern Med.* 2006;144(12):884-93.
- ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, *et al.* Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1575-85.
- Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavy AA, Denardo SJ, Bakris GL, *et al.* Tight blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes Among Hypertensive Patients with Diabetes and Coronary Heart Disease. *JAMA.* 2010;304(1):61-8.
- Denardo SJ, Messerli FH, Gaxiola E, Aranda JM, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, *et al.* Characteristics and Outcomes of Revascularized Patients With Hypertension: An International Verapamil SR-Trandolapril Substudy. *Hypertension.* 2009;53(4):624-30.
- Bavy AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, *et al.* Outcomes Among Hypertensive Patients With Concomitant Peripheral and Coronary Artery Disease: Findings From the International Verapamil-SR-Trandolapril Study. *Hypertension.* 2010;55(1):48-53.
- Denardo SJ, Messerli FH, Gaxiola E, Aranda JM Jr, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM. Coronary Revascularization Strategy and Outcomes According to Blood Pressure (from the International Verapamil SR-Trandolapril Study [INVEST]). *Am J Cardiol.* 2010;106(4):498-503.
- Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, *et al.* J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2897-908.
- Wenger NK, MACP, FACC, FAHA. Current Status of Cardiac Rehabilitation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1619-31.
- Spiegel PB, Salama P. War and mortality in Kosovo, 1998-99: an epidemiological testimony. *Lancet.* 2000;355 (9222):2204-09.
- Oosterhoff P, Zwanikken P, Ketting E. Sexual torture of men in Croatia and other conflict situations: an open secret. *Reprod Health Matters.* 2004;12(23):68-77.
- Phillips DP, Jarvinen JR, Abramson IS, Phillips RR. Cardiac mortality is higher around Christmas and New Years' than at any other time. The holidays as a risk factor for death. *Circulation* 2004;110(25):3781-88.
- Goldberg RJ, Spencer F, Leesard D, Yarzebsky J, Lareau C, Gore JM. Occurrence of acute myocar-

- dial infarction in Worcester Massachusetts before, during, and after the terrorist attacks in New York City and Washington, DC, on September 11 2001. *Am J Cardiol.* 2005;95(2):258-60.
21. Stalnikowicz R, Tsafirir A. Acute psychosocial stress and cardiovascular events. *American Journal of Emergency Medicine.* 2002;20(5):488-91.
 22. Sosa Liprandi MI, Racki M, Khoury M, Villarreal R, Cestari G, Mele E, Sosa Liprandi A. Crisis económico-financieras en Argentina: ¿Un nuevo factor de riesgo de mortalidad cardiovascular? *Rev Argent Cardiol.* 2012 (En prensa).
 23. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, *et al.* Exercise-Based Rehabilitation for Patients with Coronary Heart Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Med.* 2004;116(10):682-692.
 24. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-Analysis: Secondary Prevention Programs for Patients with Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med.* 2005;143(9):659-72.
 25. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, *et al.* Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs: 2007 Update. *Circulation.* 2007;115(20):2675-82.
 26. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication Adherence: Its Importance in Cardiovascular Outcomes. *Circulation.* 2009;119(23):3028-35.
 27. Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, DeLong ER, *et al.* Long-Term Adherence to Evidence-Based Secondary Prevention Therapies in Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2006;113(2):203-12.
 28. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, *et al.* EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardio-protective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(2):121-37.
 29. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, *et al.* Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet.* 2009;373 (9667):929-40.
 30. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ. Impact of Medication Therapy Discontinuation on Mortality After Myocardial Infarction. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1842-47.
 31. Niu S, Zhao D, Zhu J, Liu J, Liu Q, Liu J, *et al.* The association between socioeconomic status of high-risk patients with coronary heart disease and the treatment rates of evidence-based medicine for coronary heart disease secondary prevention in China: Results from the Bridging the Gap on CHD Secondary Prevention in China (BRIG) Project. *Am Heart J.* 2009;157(4):709-15.
 32. Hsu J, Price M, Huang J, Brand R, Fung V, Hui R, *et al.* Unintended Consequences of Caps on Medicare Drug Benefits. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2349-59.
 33. Yusuf S, Islam S, Chow C, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, *et al.* Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet.* 2011;378 (9798):1231-43.

EDITORIAL

**SECONDARY PREVENTION IN CORONARY ARTERY DISEASE IN 2012:
ANALYSIS OF SOME ISSUES BEYOND DRUG PRESCRIPTION**

**PREVENCIÓN SECUNDARIA EN LA ENFERMEDAD CORONARIA EN 2012:
ANÁLISIS DE ALGUNOS ASPECTOS MÁS ALLÁ DE LA PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS**

Eduardo F. Mele, MD

Ex President of the Argentine Society of Cardiology. Fellow American College of Cardiology. Fellow European Society of Cardiology. Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina.

Key words: Coronary artery disease, prevention & control, risk factors, atherosclerosis

Palabras clave: Enfermedad de la arteria coronaria, prevención & control, factores de riesgo, aterosclerosis

Este artículo también está disponible en español

By standards of secondary prevention in coronary heart disease, we mean those therapeutic, pharmacological measures or otherwise that are implemented in patients who have undergone coronary syndrome, with the aim of reducing the incidence of death and new events in its monitoring.

The main scientific societies of the world have published consensus and secondary prevention guidelines. We can mention the American College of Cardiology, American Heart Association (ACC/AHA), the European Society of Cardiology and the Argentine Society of Cardiology, among others¹⁻³.

In Table 1, the main indications shared by almost all of them are mentioned, with its kind of consensus and level of evidence that supports it.

Within secondary prevention measures, some relate to lifestyle, others to therapeutic aims and others to the

administration of drugs which have proved to prolong survival in different large multicenter randomized clinical trials.

Beyond what have been proven and is widely known regarding the beneficial effect of using these drugs, we are more concerned in emphasizing other aspects that are also crucial in terms of patient prognosis in secondary prevention.

For example, smoking cessation is the most potent intervention in the reduction of total death. It is known that quitting smoking is more effective than any other intervention to prevent the first coronary syndrome, the subsequent ones, and death after bypass surgery or another invasive treatment³. Therefore, smoking cessation strategies applied to patients after coronary syndrome are fully justified; measures that can begin to be implemented within the coronary care unit during hospitalization.

Regarding what is meant by control of risk factors, it is worthwhile to consider two conditions in which there are some peculiarities concerning control of coronary patients. They are diabetes and hypertension.

✉ Eduardo F. Mele
Sanatorio Güemes
Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: efmele@gmail.com

Table 1. Major secondary prevention measures recommended by the current consensus (Class and level of evidence).

-
- Smoking cessation (IB)
 - Control of BP <140/90 or 130/80 mmHg if diabetes or CRF (IA)
 - Physical activity: 30 minutes, 7 days/week (minimum 5) (IB)
 - Body weight: BMI 18.5 to 24.9 kg/m² (IB)
 - LDL cholesterol <100 mg/dl (IA). Reasonable <70mg/dl (IIa A). Statins and others.
 - Diabetes: HbA1c <7% (IA)
 - Antiplatelet: ASA 75 to 162 mg / day (IA). Clopidogrel if stent or if post ACS (IB)
 - ACEI: In all patients with EF <0.40, hypertension, diabetes, IR. (IA). Optional in others (IB)
 - Beta blockers: Indefinitely (IA)
 - Influenza vaccination (IB)
-

BP: blood pressure. CRF: chronic renal failure. BMI: body mass index. ASA: aspirin. ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitors.

HOW TO TREAT DIABETES?

Diabetes is one of the most important cardiovascular risk factors. It is known that the prognosis of non-diabetic patients with coronary artery disease is similar to the diabetic patient with no coronary artery disease, and in turn, diabetes is a negative prognostic factor in chronic coronary patients, as demonstrated in several population studies.

A strict control level with glycosylated hemoglobin less than 6.5 or 7% has been traditionally recommended, but recent studies such as ACCORD, VADT and ADVANCE⁴⁻⁶ have clarified some aspects. They were designed to demonstrate whether the glycemic intensive treatment with goals of HbA 1c <6.5% in high-risk patients would result in reduction of microvascular and macrovascular complications.

ACCORD⁴ included 10,251 patients with a history of diabetes, cardiovascular disease, and ages between 40 and 79. This study compared the results of a glycemic control strategy with HbA1c goals <6% *versus* the conventional strategy with HbA1c between 7 and 7.9%. This research had to be suspended due to an increase in mortality in the aggressive arm (regarding the invasive treatment used) and no differences between the two strategies in the incidence of vascular disease were found.

VADT⁵ study, conducted in 1,791 patients, showed similar results to ACCORD, and although there was a mortality increase in the aggressive arm, it was not significant. In populations' analysis of this study, a significant benefit in patients with diabetes under 12 years of evolution was observed.

ADVANCE⁶ study, that included 11,140 patients, showed no benefit either in establishing an HbA1c <6.5% for prevention of macrovascular complications, however, there was reduction of nephropathy and retinopathy; although no increased mortality from hypoglycemia in the aggressive arm was found. The population of this study had a history of diabetes of shorter duration (8 years).

The meta-analysis conducted by Ray et al.⁷ which included VADT, ACCORD, ADVANCE, PROACTIV and UKPDS showed that an aggressive strategy on glycemia reduces nonfatal heart attacks by 17% , and coronary heart disease events by 15%, without changing the likelihood of stroke and death.

However, unlike what was observed in people without previous vascular changes, not all patients may need an aggressive strategy. Severe hypoglycemia - a complication more common in elderly patients with previous vascular disorders - and a history of poorly controlled and long-term (9 to 10 years) diabetes was a predictor of mortality.

In summary, for the diabetic population with a history of vascular disease, the aggressive strategy could be beneficial and acceptable only in the young population with diabetes of short duration, and evidence of its good control. In elderly patients with long-term diabetes (> 10 years) and evidence of poor glycemic control, less pretentious goals would be advisable.

WHAT BLOOD PRESSURE SHOULD HAVE A CHRONIC CORONARY PATIENT?

With respect to control of hypertension, the debate about what level of blood pressure should be main-

tained in a patient with coronary artery disease remains. The traditional guidelines recommend less than 140/90 or 130/80 mmHg in the case of those with diabetes or kidney failure, with the concept of "less is better." However, in recent years several studies have cast doubt on the latter concept. Boutelle⁸ in a meta-analysis of over 40,000 patients describes that a decrease in blood pressure beyond certain limits increases mortality. Messerli⁹ in 2006, confirmed these findings, and the INVEST⁹ study with more than 22,000 patients, demonstrated that the mortality of those with coronary disease has a J-curve with respect to blood pressure levels, i.e. that both hypertension, and blood pressure below certain values increase risk.

ACCORD BP¹⁰ study in diabetics showed no additional benefit in reducing systolic blood pressure to 120 mmHg compared to keeping it at 140 mmHg. Cooper¹¹ in a group of coronary patients found that the blood pressure level between 130 and 140 mmHg was the one correlated with the lowest immediate and long-term mortality. Mortality increased significantly beyond 140 mmHg, but also had a slight increase below 130. The INVEST group found that this assumption is also valid for patients with coronary artery disease after coronary artery bypass graft surgery, with peripheral arterial disease, and in the elderly¹²⁻¹⁴.

A retrospective analysis of the TNT study, which was an intervention trial with statins in patients after acute coronary syndrome, followed for 5 years, found that the level of blood pressure with better prognosis was 146.3 / 81.4 mmHg and below 120/70 the risk is increased, except for stroke¹⁵.

Several possible causes to explain the J curve have been described. First, diastolic hypotension may compromise coronary blood flow and cause myocardial ischemia. Furthermore, a low diastolic pressure may accompany an increase in pulse pressure, which is an arterial stiffness rate and a marker of advanced vascular disease. In INVEST study, both diastolic and pulse pressure had predictive values. The systolic pressure had a weaker association. Persistent hypotension may be due to more severe heart disease, in the same way, low blood pressure may be related to underlying medical comorbidities that increase morbidity and mortality.

The Consensus on Prevention of the Argentine Society of Cardiology recommends keeping blood pressure below 140/90 in hypertensive patients with coronary disease³.

PSYCHOSOCIAL ASPECTS

Coronary patients have personality features that have

been known for a long time. An acute coronary syndrome is capable of generating consequences on the psychological status of patients that should be considered in their rehabilitation. Moreover, the psychosocial aspects surrounding the patient should be taken into account. The psychological reactions that may occur after coronary syndrome are diverse. The most common is depression, which occurs in 20 to 45% of cases and is an independent prognostic factor. It may be accompanied by anxiety, hostility, isolation, sexual dysfunction, fatigue, decreased quality of life, work and family conflicts, and abandonment of treatment¹⁶. Therefore, the task of the health team is, in this regard, to provide patients suffering from acute coronary syndrome with counseling and support.

Different publications have acknowledged the influence of various social collective traumatic situations on cardiovascular mortality¹⁷⁻²¹, such as wars, terrorist attacks, natural disasters, economic crises, among others.

In our country, this phenomenon in relation to the last two major economic crises that affected our society, in 1995 and 2001, have been investigated, hence the evolution of cardiovascular mortality is correlated with gross domestic product (GDP) since 1995 to 2005²². In the period analyzed, there was a steady decline in the rate of cardiovascular mortality. During the 2 crisis mentioned, which were accompanied by a fall in GDP, the rate of decline was less or even saw a rise that broke the global trend. The results of this analysis would support the hypothesis that economic and financial crisis, expressed through indicators like GDP, could have an impact on cardiovascular mortality. The close temporal relationship observed between increased cardiovascular mortality and declining GDP, suggests looking at such crises as a new psycho-social risk factor.

PHYSICAL ACTIVITY

Another aspect to be promoted in patients in secondary prevention is physical exercise as its beneficial effects are well known. Basically, they are: improvement of functional capacity, of lipid profile (increased high density lipoprotein, and decreased triglycerides), improvement of blood pressure, and a better glycemic control in diabetics. On the other hand, an effect of reduced inflammation, improvement in ischemic preconditioning, in endothelial function and in fibrinolysis, is attributed to it. In addition, physical activity helps patients psychologically¹⁶. Notwithstanding the aforesaid, it was discussed for a long time whether or not cardiac rehabilitation improved the prognosis of pa-

tients. The meta-analysis of Taylor²³ showed that this benefit exists. A decrease in cholesterol of 14.3 mg / dl, triglycerides of 20.4 mg / dl, blood pressure of 3.4 mmHg and a reduction in mortality with an odds ratio (OR) of 0.8 were found.

The ideal patient approach in secondary prevention is integral, and various plans that include or not exercise have been implemented. Likewise, in meta-analysis it has also been found that these plans can cause a slight decrease in long-term pathological events. These plans should compulsorily include adequate categorization of the patient, nutritional counseling and weight control, blood pressure and lipids monitoring, the treatment of diabetes according to the rules and, of course, smoking cessation, in case the patient maintains this habit, an exercise plan should be started and where necessary, psychosocial counselling^{24,25}.

Given the high prevalence of coronary heart disease, the patients that can be included in organized secondary prevention plans are a minority, but medical consultation can and should be the context where the professional give the guidelines to the patient. The limited time given to consultation, in most health systems, is often an obstacle to carrying out this task, which besides benefiting the patient, is cost-beneficial for the system as hospitalizations and expensive treatments can be prevented.

TREATMENT COMPLIANCE

One of the biggest challenges in secondary prevention is to achieve patient compliance to treatments. The lack of compliance is due to many causes, and it has been object of analysis^{26,27}. It is known, for example, the small number of hypertensive patients who actually have their blood pressure below the maximum established values.

EUROASPIRE registries of the European Society of Cardiology reveal interesting facts. EUROASPIRE III registry²⁸, for example, conducted between 2006 and 2007 in a population of 8,966 patients with prior coronary syndromes showed that smoking rate was above 10%, overweight and obesity rates were above 30%, about 50% if we consider central obesity, hypertension greater than 50% and hypercholesterolemia close to that figure. When comparing this record with the EUROASPIRE I and II²⁹, conducted between 1995 and 1996 (EUROASPIRE I) and between 1999 and 2000 (EUROASPIRE II), it was found that only hypercholesterolemia had decreased progressively, whereas hypertension and smoking were stable, and an increase in the prevalence of diabetes and obesity in the

last report was noted. With regard to drugs, 80% of patients received antiplatelet effectively and about 70%, statins and beta blockers. The decline in cholesterol levels was attributed to the widespread use of statins over the periods analyzed, but it is clear that there was not a change of habits among secondary prevention patients over 10 years, but instead, the disorders attributable to the kind of food increased.

Other real life studies reveal even more discouraging results. For example, Ho et al.³⁰ in a population of postinfarction patients found that 34% of those who were prescribed statins, beta blockers and aspirin, interrupted at least one medication, and 12% the three of them a month after hospital discharge, while at 12 months only half of them continued to receive the 3 medications. This finding had its clinical correlation: each drug suspended implied an increased risk of death between 1.82 and 2.86, which could quintuple in the case of complete abandonment of treatment.

The lack of treatment compliance is due to various causes. Many of them have to do with the limited knowledge on the part of the patient of the real benefits provided by changes in habits and medication compliance in the clinical evolution. Medical consultation, through an appropriate doctor-patient relationship is the most important time for that purpose, either during hospitalization or in ambulatory monitoring. Public outreach campaigns are also very useful, and particularly important in primary prevention.

The patients' social, educational, cultural and economic status is determinant in medication compliance. Niu and al.³¹ in China, described how the use of aspirin, beta blockers, statins, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and clopidogrel have a different correlation with socioeconomic status of patients. Although there was a small difference between the lowest and highest social stratum, regarding compliance with beta-blockers, ACE inhibitors and aspirin, this difference was bigger in the case of more expensive drugs such as clopidogrel and statins. In the highest socioeconomic level, the use of statins doubled that of the lowest level, while the use of clopidogrel was 6 times greater.

Accessibility to medication is crucial. Population studies have shown that patients who have restrictions or quotas for the provision of drugs have lower compliance with treatment for hypertension, hyperlipidemia and diabetes. Furthermore, patients, in systems with limits on the provision of medicines, have worse control of their variables (e.g., low density lipoprotein and hypertension) and more visits to emergency services and unplanned hospitalizations. In some cases,

changes in coverage or copayment increases were associated with up to twice the incidence of statins abandonment³².

It has been proposed that compliance with treatment leads to increased spending on medications, but lower medical costs in evolution. A recent evaluation found that high compliance with statins was associated with higher pharmacy costs and lower medical costs, but after several years of monitoring, the final cost to the system was the same, with or without compliance. Anyway, compliance is cost-beneficial or neutral for health systems²⁶.

The prospective urban and rural epidemiological study (PURE)³³, published recently, enrolled 153,996 adults, between 35 to 70 years old, belonging to 608 communities in high, medium-high, medium-low and low developing countries, between 2003 and 2007. Of these, 4.9% reported having had coronary syndrome or a previous stroke. In this population in secondary prevention, compliance with recommended treatment guidelines and consensus was analyzed. The worrying results show how far we are from meeting the recommendations. Overall, only 25.3% of patients were taking antiplatelet, 17.4% beta blockers, 19.5% ACE inhibitors or angiotensin receptor antagonists, and 14.6% were taking statins. There were huge differences between countries according to their development level and socioeconomic status. The respective percentages for each type of drug were in countries of higher economic level, 62%, 40%, 49.8% and 66.5%, while for lower level countries it was 8.8%; 9.7%, 5.2% and 3.3%, respectively. The percentage of patients who did not receive any of the evidence-based medications was 11.2% in countries with the highest level, 45.1% in medium-high level, 69.3% in the mid-low level and 80.2% in the lowest socioeconomic level countries. In turn, urban populations were more compliant than rural areas and also a correlation with educational level, age and other variables was observed.

As shown, the difference of high level countries with respect to others is very important and the highest correlation variable with treatment compliance was the population socioeconomic level. Nevertheless, the analysis of compliance level in populations with the highest purchasing power is far from ideal, which shows the influence of other reasons, mainly education, lack of government campaigns, among other factors.

CONCLUSIONS

In summary, we could conclude that secondary preven-

tion guidelines exist, and they are consensual and evidence-based, however, compliance with recommendations and treatments is unsatisfactory. It is influenced by medical, cultural, psychological, social and economic factors. These aspects should be considered in plans for secondary prevention and rehabilitation.

An inverse relationship between compliance and complications in the evolution after coronary syndrome has also been shown, the better compliance, the better evolution.

Increased compliance with treatment requires a joint effort of physicians and public health authorities for the dissemination of guidelines and awareness of the population. In this sense, Scientific Societies have a predominant role in the preparation and dissemination of these recommendations to physicians, government and community.

REFERENCES

1. Smith S, Benjamin E, Bonow R, Braun L, Creager M, Barry F, Franklin A, *et al.* AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. *JACC.* 2011;58(23):2432-46.
2. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R. European Guidelines on Cardiovascular Diseases in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(Suppl2):S1-S113.
3. Consenso de Prevención de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol.* 2012 (In press).
4. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, *et al.* Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-39.
6. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(24):2560-72.
7. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, *et al.* Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;373(9677):1765-72.
8. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP; INDANA Project Steering Committee. Individual

- Data ANalysis of Antihypertensive intervention. J-Shaped Relationship between Blood Pressure and Mortality in Hypertensive Patients: New Insights from a Meta-Analysis of Individual-Patient Data. *Ann Intern Med.* 2002;136(6):438-48.
9. Messerli FH, Mancina G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, *et al.* Dogma Disputed: Can Aggressively Lowering Blood Pressure in Hypertensive Patients with Coronary Artery Disease Be Dangerous? *Ann Intern Med.* 2006;144(12):884-93.
 10. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, *et al.* Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1575-85.
 11. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, *et al.* Tight blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes Among Hypertensive Patients with Diabetes and Coronary Heart Disease. *JAMA.* 2010;304(1):61-8.
 12. Denardo SJ, Messerli FH, Gaxiola E, Aranda JM, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, *et al.* Characteristics and Outcomes of Revascularized Patients With Hypertension: An International Verapamil SR-Trandolapril Substudy. *Hypertension.* 2009;53(4):624-30.
 13. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, *et al.* Outcomes Among Hypertensive Patients With Concomitant Peripheral and Coronary Artery Disease: Findings From the International Verapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension.* 2010;55(1):48-53.
 14. Denardo SJ, Messerli FH, Gaxiola E, Aranda JM Jr, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM. Coronary Revascularization Strategy and Outcomes According to Blood Pressure (from the International Verapamil SR-Trandolapril Study [INVEST]). *Am J Cardiol.* 2010;106(4):498-503.
 15. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, *et al.* J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2897-908.
 16. Wenger NK, MACP, FACC, FAHA. Current Status of Cardiac Rehabilitation. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:1619-31.
 17. Spiegel PB, Salama P. War and mortality in Kosovo, 1998-99: an epidemiological testimony. *Lancet.* 2000;355 (9222):2204-09.
 18. Oosterhoff P, Zwanikken P, Ketting E. Sexual torture of men in Croatia and other conflict situations: an open secret. *Reprod Health Matters.* 2004; 12(23):68-77.
 19. Phillips DP, Jarvinen JR, Abramson IS, Phillips RR. Cardiac mortality is higher around Christmas and New Years' than at any other time. The holidays as a risk factor for death. *Circulation* 2004;110(25): 3781-88.
 20. Goldberg RJ, Spencer F, Leesard D, Yarzebsky J, Lareau C, Gore JM. Occurrence of acute myocardial infarction in Worcester Massachusetts before, during, and after the terrorist attacks in New York City and Washington, DC, on September 11 2001. *Am J Cardiol.* 2005;95(2):258-60.
 21. Stalnikowicz R, Tsafirir A. Acute psychosocial stress and cardiovascular events. *American Journal of Emergency Medicine.* 2002;20(5):488-91.
 22. Sosa Liprandi MI, Racki M, Khoury M, Villarreal R, Cestari G, Mele E, Sosa Liprandi A. Crisis económico-financieras en Argentina: ¿Un nuevo factor de riesgo de mortalidad cardiovascular? *Rev Argent Cardiol.* 2012 (In press).
 23. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, *et al.* Exercise-Based Rehabilitation for Patients with Coronary Heart Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Med.* 2004;116(10):682-692.
 24. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-Analysis: Secondary Prevention Programs for Patients with Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med.* 2005;143(9):659-72.
 25. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, *et al.* Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs: 2007 Update. *Circulation.* 2007;115(20): 2675-82.
 26. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication Adherence: Its Importance in Cardiovascular Outcomes. *Circulation.* 2009;119(23):3028-35.
 27. Newby LK, La Pointe NM, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, De Long ER, *et al.* Long-Term Adherence to Evidence-Based Secondary Prevention Therapies in Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2006;113(2):203-12.
 28. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, *et al.* EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardio-protective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(2):121-37.
 29. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, *et al.* Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight Euro-

- pean countries. *Lancet*. 2009;373 (9667):929-40.
30. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ. Impact of Medication Therapy Discontinuation on Mortality After Myocardial Infarction. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1842-47.
31. Niu S, Zhao D, Zhu J, Liu J, Liu Q, Liu J, *et al*. The association between socioeconomic status of high-risk patients with coronary heart disease and the treatment rates of evidence-based medicine for coronary heart disease secondary prevention in China: Results from the Bridging the Gap on CHD Secondary Prevention in China (BRIG) Project. *Am Heart J*. 2009;157(4):709-15.
32. Hsu J, Price M, Huang J, Brand R, Fung V, Hui R, *et al*. Unintended Consequences of Caps on Medicare Drug Benefits. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2349-59.
33. Yusuf S, Islam S, Chow C, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, *et al*. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011;378 (9798):1231-43.